

ANNEE 1969

THESE

N^o

856

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Marie Claire, Madeleine MAZÉ, épouse BAYLE

Née le 18 Mars 1943 à PLOUVORN (Finistère)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

A PROPOS D'UN CAS DE POLYDYSPONDYLIE
AVEC ENCEPHALOPATHIE ET ANOMALIE CHROMOSOMIQUE.

Président : Mr. J. LEJEUNE, Professeur

ANNEE 1969

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Marie Claire, Madeleine MAZÉ, épouse BAYLE

Née le 18 Mars 1943 à PLOUVORN (Finistère)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :



A PROPOS D'UN CAS DE POLYDYSPONDYLIE
AVEC ENCEPHALOPATHIE ET ANOMALIE CHROMOSOMIQUE.

Président : Mr. J. LEJEUNE, Professeur



1^{er}/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET
1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON
2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÉPÈRE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)

	MM.
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BCUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Bouicaud)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

	MM.	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)	
— — —	BOUSSER (J.)	
— — —	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	Bicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu.	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
	—	CONTE (M.)
—	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin).	DOMART (A.)	
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)	
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)	
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)	
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat).	DEBRAY (Ch.)	
à titre personnel	GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).	DEROT (M.)	
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)	
à titre personnel	RICHET (G.)	
— —	CROSNIER (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).	MOZZICONACCI (P.)	
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).	MARIE (J.)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)	
à titre personnel	LESOBRE (R.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)	
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)	
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)	
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec).	BROUET (G.)	
à titre personnel	KREIS (B.)	
— —	MEYER (A.)	
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)	
Electroradiologie.	LEDOUX-LEBARD (M.)	
—	LEFEBVRE (J.)	
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)	
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)	
— —	TUBIANA (M.)	
— —	CHERIGIE (E.)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).	DELBARRE (F.)	
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)	
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)	

2^o CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	— BAUMANN (J.)
	Cochin LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SIGARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIQOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUQUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECCAL (P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	{ Mme FORGET (F.), Miles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), Miles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552221_0017

A Monsieur le Professeur Jérôme LEJEUNE.

Officier du Mérite National.

Professeur de Génétique Fondamentale à la Faculté de
Médecine de Paris.

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Maurice KAPLAN.

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.

En témoignage de ma profonde gratitude et
en reconnaissance des précieux conseils qu'il
m'a donnés au long de son accomplissement.

A Mademoiselle le Docteur Marie Odile RETHORE.

Maître de Recherche à l'Institut National de la Santé
et de la Recherche Médicale.

Qui m'a fait bénéficier de ses connaissances.

Qui m'a guidée et a permis la réalisation de
ce travail.

Qu'elle soit assurée de ma sincère recon-
naissance.

I N T R O D U C T I O N

C'est en 1959 que TURPIN, LEJEUNE et Coll. décrivirent la première translocation chromosomique chez un enfant atteint de malformations vertébro-costales avec troubles du développement et retard mental.

Le nom de polydyspondulie a été proposé pour cette affection.

MECANIQUE DES TRANSLOCATIONS

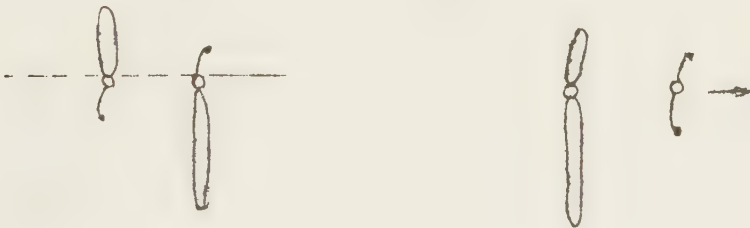
Une translocation suppose la cassure de deux chromosomes. Les fragments rompus se recollent formant une nouvelle structure chromosomique.

Les plus fréquentes des translocations actuellement connues intéressent deux chromosomes acrocentriques.

Ces translocations peuvent être réalisées selon deux mécanismes :

- Premier cas : la cassure se fait au niveau des centromères.

L'un des chromosomes intéressés par la translocation perd son centromère et la totalité de ses bras courts. Il se recolle au centromère de l'autre chromosome qui lui, n'a perdu que la totalité de ses bras courts.



Les fragments perdus seront secondairement éliminés.

Un nouveau chromosome hybride est réalisé. Son centromère est médio-centrique si les deux chromosomes sont de même taille. Il est submétacentrique s'ils sont de taille différente.

Ce remaniement peut ne s'accompagner que d'une perte très minime de matériel génétique actif. Dans ce cas la translocation est dite équilibrée, et n'altère pas de phénotype.

Mais cet accident aboutit parfois à la perte d'un fragment chromosomique entraînant un déséquilibre génétique.

Sa délétion, d'importance variable, intéresse la région juxta centromérique du chromosome qui a perdu son centromère.

Dans ce cas la translocation est dite non équilibrée. Il y a eu perte de matériel génétique, entraînant une altération du phénotype.

- Second cas : la cassure se fait au niveau du centromère de l'un des chromosomes intéressés par la translocation et au niveau du télomère de l'autre chromosome.

Le premier chromosome perd son centromère et la totalité de ses bras courts, le second chromosome perd son télomère.

Les fragments rompus se recollent en tandem, formant un nouveau chromosome hybride acrocentrique.



Les fragments perdus sont secondairement éliminés.

Lorsque ce remaniement ne s'accompagne d'aucune perte de matériel génétique, la translocation est équilibrée.

Si cet accident aboutit à la perte d'un fragment chromosomique, il entraîne un déséquilibre génétique.

La deletion peut intéresser ou bien une portion variable de la partie juxta-centromérique du chromosome qui a perdu son centromère, ou bien une portion variable de la partie juxta-télomérique du chromosome qui a perdu son télomère ou bien à la fois l'un et l'autre chromosome.

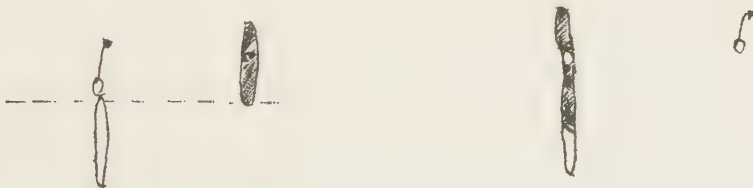
La translocation est dite alors non équilibrée. La perte, plus ou moins importante de matériel génétique, a entraîné une altération du phénotype.

D'autres translocations intéressent un chromosome acrocentrique et un autre chromosome.

La cassure est juxta-centromérique pour le chromosome acrocentrique juxta-télomérique pour l'autre chromosome.

Le chromosome acrocentrique perd son centromère et la totalité de ses bras courts, l'autre chromosome perd son télomère.

Les fragments rompus se recollent en tandem, formant un nouveau chromosome hybride, submétacentrique.



Les fragments perdus sont secondairement éliminés.

Lorsque ce remaniement ne s'accompagne d'aucune perte de matériel génétique, la translocation est équilibrée.

Si cet accident aboutit à la perte d'un fragment chromosomique, il entraîne un déséquilibre génétique.

La délétion peut intéresser une portion variable de la partie juxta-centromérique ou bien une portion variable de la partie juxta-télomérique de l'autre chromosome, ou bien à la fois l'un et l'autre chromosome.

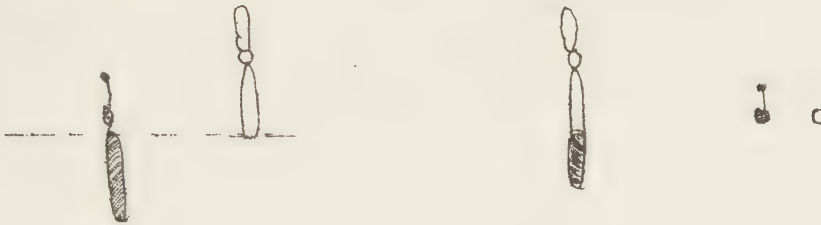
La translocation est alors non équilibrée. Il y a eu perte plus ou moins importante de matériel génétique, entraînant une altération du phénotype.

ORIGINE ET TRANSMISSION DES TRANSLOCATIONS

Une translocation peut être soit transmise par l'un des parents soit au contraire le résultat d'un accident lors de la méiose : il s'agit alors d'une translocation de novo.

Qu'il s'agisse : d'une translocation équilibrée ou non, ou d'une translocation familiale ou de novo, cet accident entraîne toujours un risque de malségrégation lors de la formation des gamètes.

Soit par exemple une translocation intéressant un chromosome C et un chromosome D :



Il y a eu une cassure de la partie juxta-centromérique du chromosome D et une cassure de la portion juxta-télomérique du bras long du chromosome C.

Un nouveau chromosome hybride sub-métacentrique est réalisé par recollement en tandem du chromosome D avec le chromosome C ainsi modifiés.

Lors de la méiose quatre types de gamètes sont possibles :

La transmission de la translocation suivant les lois mendéliennes classiques, le chromosome hybride C-D se retrouve dans la moitié des gamètes.

Si le chromosome D libre se rend au même pôle que le chromosome hybride, un gamète diplo D se trouve réalisé. Le gamète réciproque sera nullo D.

Par contre, si le D libre se retrouve au pôle opposé à celui du chromosome hybride, deux gamètes équilibrés se trouvent réalisés, l'un entièrement normal, l'autre porteur du chromosome remanié C-D.



Gamète diplo D
porteur de la
translocation
non équilibrée



Gamète
normal



Gamète porteur
de la translo-
cation équili-
brée



Gamète
nullo D.

Catherine A..., a été hospitalisée en Octobre 1967 dans le service de Monsieur le Professeur KAPLAN pour un syndrome malformatif associé à un retard psycho-moteur.

L'enfant est née le 30.X.1965, au terme d'une grossesse normale; l'accouchement a été normal, le cri immédiat. L'enfant n'était pas cyanosée, n'a pas été réanimée. Son poids de naissance est de 3 kg.

Une pneumopathie aiguë, à l'âge de quelques mois, rapidement guérie, est le seul accident notable.

Les acquisitions psychomotrices sont lentes :

Elle tient assise seulement à 1 an.

A 1 an $\frac{1}{2}$, elle se tient à peine debout. Puis elle apprend quelques mots et sait répondre à des ordres simples.

Ce retard motive une première hospitalisation à Cherbourg dans le service de Monsieur HUE, qui dirige l'enfant dans le service de Monsieur KAPLAN à Bretonneau.

I - SYNDROME DYSMORPHIQUE

A l'entrée dans le service, l'enfant , âgée de 2 ans, mesure 85 cm, pèse 10,400 kg. Son périmètre crânien est de 47 cm. D'emblée, elle frappe par son aspect malformatif.

La rétraction de l'étage moyen de la face est importante. L'ensellure nasale très marquée. Les sourcils sont épais et horizontaux. La pointe du nez est arrondie. L'orifice des narines est réduit, les ailes du nez sont épaisses. Sur la lèvre supérieure, les piliers du philtrum sont saillants. Les coins de la bouche sont tombants. Le menton est arrondi.

L'angle interne de l'oeil est masqué par un épicanthus bilatéral. Les fentes palpébrales sont obliques en bas et en dehors. La structure de l'iris est normale. Il existe un strabisme convergent et un nystagmus. Les oreilles sont implantées normalement.

A gauche, le grand axe du pavillon est vertical, la partie supérieure de l'hélix forme un angle aigu, l'anthelix est saillant, et ne présente pas de bifurcation à sa partie supérieure. L'antitragus, important, délimite une profonde échancrure de la conque. Le lobe est charnu.

A droite, le bord supérieur de l'hélix est horizontal, la racine de l'hélix se prolonge à l'intérieur de la conque, formant une encoche de l'anthélix et déterminant une angulation de la partie inférieure de l'hélix. La fossette naviculaire est normale. Le lobe est charnu.

Le cou est court et large.

Les cheveux sont implantés bas dans la nuque.

Les mamelons sont asymétriques. Celui de gauche est plus volumineux et légèrement ombiliqué. Il existe un angiome tubéreux sous mamelonnaire droit.

Les organes génitaux externes sont sensiblement normaux. Cependant, les grandes lèvres sont hypertrophiques, les petites lèvres atrophiques.

Les pieds sont en varus equin bilatéral. Le 1er orteil est en marteau. Le 3e orteil est recouvert partiellement par le 2e et le 4e. Il existe une paraplégie spasmodique en extension : les membres inférieurs ne peuvent être fléchis.

Au niveau des mains; les fossettes métacarpo-phalangiennes sont profondes. Les mains sont en flexion spasmodiques.

L'examen clinique de l'abdomen, du coeur, des poumons est normal.

L'examen neurologique montre un syndrome pyramidal.

Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, non diffus, non polycinétiques.

Le signe de Babinski se fait en flexion.

Il n'existe pas de réflexe de défense ni de phénomène de triple retrait.

On retrouve un signe de Rossolimo des deux côtés.

Le réflexe anal est présent.

L'enfant s'agite de manière incessante, et fait, de façon stéréotypée, des gestes particuliers : ce sont des mouvements de rotation des mains autour des poignets et des pieds autour des chevilles. Au cours de ces mouvements, elle plaçait souvent ses doigts en hyperextension, aboutissant presque à une subluxation des phalanges sur les métacarpiens.

Le cri de l'enfant est particulier, en trois temps, stéréotypé.

L'examen de l'audition n'a pas mis en évidence de surdité appréciable.

Les tests psychologiques ont montré l'existence d'un gros retard psychomoteur avec un niveau de développement de neuf mois et demi pour un âge réel de deux ans à l'échelle du Brunet-Lézine.

Les examens complémentaires n'ont pas mis en évidence d'anomalie notable :

Numération formule sanguine, calcémie phosphore sanguin et urinaire
ionogramme sanguin et urinaire, liquide céphalo-rachidien :

Albumine : 0,30 g/l

Chlorures: 7,04 g/l

Glucose : 0,55 g/l

Chromatographie des acides aminés urinaires :

Recherche de toxoplasmose négative.

Recherche de phénylcétonurie négative.

Electroencéphalogramme dans les limites de la normale, électromyogramme également.

Examens radiologiques :

Encéphalographie gazeuse : dilatation modérée des citernes - Myélographie gazeuse normale (professeur Agrégé METZGER).

Radiographies du coeur et des poumons : normales

Radiographies du squelette (Professeur LEFEBVRE, Madame LABRUNE :
au niveau du crâne : l'apophyse crista Galli est très développée et l'image dense qui la prolonge correspond à une image de crête osseuse.

Il existe un hypotélorisme, l'ethmoïde est de largeur normale, mais l'épine nasale du frontal est très étroite.

Cette anomalie s'accompagne d'une rétraction de l'étage moyen. Les trous optiques et les fentes sphénoïdales sont normaux. La gouttière optique est large, et il semble exister une hypertrophie des clinoides postérieures. La selle turcique est petite. Les sinus maxillaires sont bien développés pour l'âge

Les clavicules sont normales.

Il existe cinq pièces sternales.

Il y a 12 côtes de chaque côté. Les 3e et 4e côtes se rejoignent sur la ligne axillaire antérieure. La 3e présente une concavité externe de l'arc antérieur et rejoint l'arc antérieur de la 4e.

La radio du bassin montre une luxation de la hanche gauche et un défaut de couverture de la tête fémorale droite, avec conservation d'angles acétabulaires corrects.

L'index iliaque est à 100.

Le rachis dorsal est normal.

Il existe par contre six vertèbres lombaires. Des malformations atteignent la 3e et la 6e vertèbre lombaire.

Au niveau de L3, il manque le pédicule G. A droite, seule est présente la lame.

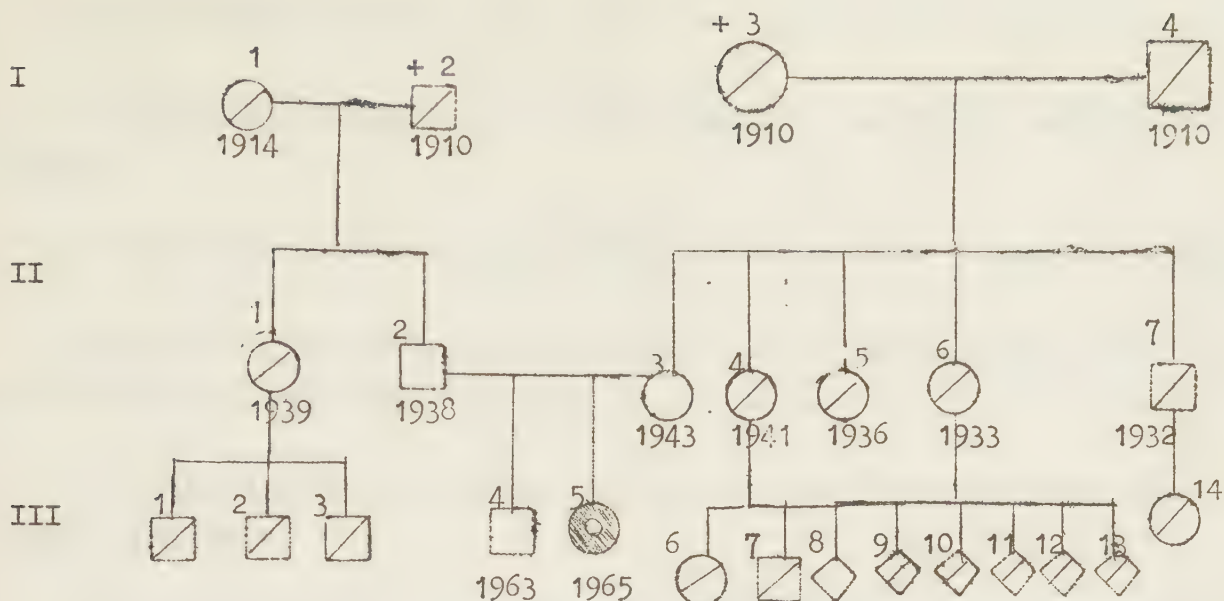
Au niveau de L6, la lame et le pédicule gauche manquent. A droite, seule est présente la lame.

Ces malformations expliquent le glissement en avant de L6.

L'âge osseux correspond à celui de l'enfant.

EN RESUME, il s'agit d'une enfant chez laquelle la débilité mentale s'accompagne d'un syndrome neurologique pyramidal et d'un syndrome dysmorphique où prédominent les troubles osseux.

II - HISTOIRE DE LA FAMILLE



-  Sujet de sexe masculin à caryotype normal
-  Sujet de sexe féminin à caryotype normal
-  Sujet dont le caryotype n'a pas été étudié
-  Sujet dont le sexe n'est pas connu
-  Sujet porteur de la translocation.

Catherine est née de parents non consanguins, bien portants.

Elle a un frère, né en 1963, bien portant.

Son père, né en 1938, exerce la profession de chaudronnier; il est bien portant.

Sa mère est née en 1943, elle est bien portante.

La grand'mère paternelle, née en 1910, est bien portante.

Le grand'père paternel, né en 1910, est décédé accidentellement en 1940.

La grand'père maternel de Catherine serait né en 1910 et serait bien portant.

Sa grand'mère maternelle est décédée de tuberculose pulmonaire en 1945.

Catherine a une tante paternelle née en 1939, bien portante, dont les trois fils sont bien portants.

Ses trois tantes maternelles sont toutes bien portantes ainsi que leurs descendants.

Son oncle maternel, né en 1932, est bien portant, sa fille également.

Ce sont les seuls renseignements que l'on a pu obtenir de la famille de Catherine qui se sont montrés très réticents à l'interrogatoires.

LES DERMATOGLYPHES

Dermatoglyphes de la proposante, sujet n° III 5.

Main droite :

- Les plis de flexion de la paume sont en position normale.
- Le triradius axial est en t" sa ligne principale se termine en II.
- Triradius sans digitaux :

a 3, b 5; c 8; d 9.

Indice de transversalité : 25.

Il n'existe pas d'image dans les éminences de la paume.

- Doigts : il existe un tourbillon sur les pulpes digitales des cinq doigts.

La Ie phalange du IVe doigt et du Ve doigt est très courte.

Main gauche

- Les plis de flexion de la paume sont en position normale.
- Le triradius axial est en t; sa ligne principale se termine en I3.

- Triradius sous-digitaux :

a 3; b 7; c 7; d II.

- L'indice de transversalité est de 28.

- Il existe une bande radiale dans l'éminence hypothénar.

- Poigts : il existe un tourbillon sur les pulpes digitales des cinq doigts.

La Ie phalange du Ve doigt est très courte.

Les dermatoglyphes de la famille sont résumés dans le tableau suivant.

SUJETS	Triradius sous digitaux				Indice trans- versal- ité	Pelotes 7 9 II	Triradius axial	Figures éminence hypothénar	Plis de flexion de la paume	Figures digitales				
	a	b	c	d						I	II	III	IV	V
II 2	D	4	5	5	7	+	t	I3 Boucle radiale	position normale	Raqt	T	Bc	T	Raqt
	G	4	5	5	7	+	t	I3 Boucle radiale	position normale	T	R _q	R _q R	Raqt	Bc
II 3	D	4	7	9	II	+	t'	I3 Boucle radiale	position normale	T	T	T	T	Bc
	G	4	5	7	9	+	t	I3 Boucle radiale	position normale	Bc	T	T	T	Bc
III 4	D	5	7	9	II	+	t	I3 7	position normale	T	T	T	T	Bc
	G	4	7	9	II	+	t	I3 7	position normale	T	T	T	T	Raqt
III 5	D	3	5	8	9		t	II 7	position normale	T	T	T	T	T
	G	3	7	7	II	+	t	I3 Boucle radiale	position normale	T	T	T	T	T

Les groupes sanguins, de Catherine et de sa famille, ont été étudiés au laboratoire de sérologie du Centre Départemental de Transfusion Sanguine à Paris (Professeur SALMON).

Le résultat des examens des groupes sanguins de la famille est résumé dans le tableau suivant :

Groupes	Résultats		
	Catherine	Mère	Père
ABO	O	O	A ₁
MNS	MNS	MNS	MSS
P	P ₁	P ₁	P ₁
Rh	Co Dee	Co Dee	CC Dee
Kell	Négatif	Négatif	Négatif
Lewis	Lea - b+	Lea - b+	Lea - b+
Duffy	Fya -	Fya -	Fya +
Kidd	IKa -	IKa -	IKa +

Catherine a un groupe sanguin tout-à-fait identique à celui de sa mère. Aucune conclusion génétique ne peut être déduite de l'étude des groupes sanguins.

EXAMENS CYTOGENETIQUES

(Effectués au Laboratoire de Génétique Fondamentale, Hôpital des Enfants-Malades, Professeur J. LEJEUNE).

I - Sujet III 5 (I.P. n° 4177) - la proposante -

L'examen de la chromatine buccale a permis de mettre en évidence 16°/° de corpuscules de Barr. Le sexe chromatinien est donc féminin.

L'examen chromosomique a été réalisé sur du sang périphérique selon la microtechnique : dans les 21 cellules examinées le caryotype a révélé 45 chromosomes XX. Dans toutes les cellules, l'un des chromosomes D est absent. De plus, le bras long d'un chromosome moyen, anormalement long, confère à ce chromosome l'aspect d'un chromosome du groupe B.

II - Sujet II 3 (I.P. n° 4282) - mère de la proposante -

L'examen de la chromatine buccale a permis de mettre en évidence 25°/° de corpuscules de Barr. Le sexe chromatinien est donc féminin.

L'examen chromosomique, réalisé sur du sang périphérique selon la microtechnique a révélé un caryotype à 46 chromosomes XX sans aucune anomalie décelée dans les 13 cellules examinées. En particulier, le groupe des C et des D est absolument normal.

III - Sujet II 2 (I.P. n° 4283) - père de la proposante -

L'examen de la chromatine buccale n'a pas permis de mettre en évidence de corpuscule de Barr : le sexe chromatinien est donc masculin.

L'examen chromosomique réalisé sur du sang périphérique a révélé un caryotype à 46 chromosomes, XY sans aucune anomalie décelée dans les 16 cellules examinées; en particulier, le groupe des C et des D est absolument normal.

IV - Sujet III 4 (I.P. n° 4280) frère de la proposante -

L'examen de la chromatine buccale n'a pas permis de mettre en évidence de corpuscules de Barr : le sexe chromatinien est donc masculin.

L'examen chromosomique, réalisé sur du sang périphérique, a révélé un caryotype à 46 chromosomes, XY sans aucune anomalie décelée dans les 13 cellules examinées, en particulier, le groupe des C et des D est absolument normal.

L'investigation chromosomique de la famille n'a pu être poursuivie.

DISCUSSION

L'examen chromosomique de la proposante (n° III, 5) a permis de mettre en évidence la perte d'un chromosome D et l'existence d'un bras long trop long d'un chromosome C.

Son caryotype étant 45 XX - D, Cq +, l'explication la plus plausible est la translocation d'un chromosome D sur le bras long d'un C qui pourrait être un 6 ou un 7

Cette translocation suppose la perte des bras courts, du centromère et de la partie juxta centromérique du chromosome D, sinon le chromosome obtenu serait dicentrique. Elle suppose en outre la perte de la portion juxta télomérique du bras long du chromosome C, la fonction du télomère étant de s'opposer aux recolllements. Il n'est pas possible d'affirmer quel est, parmi les moyens, le chromosome intéressé par la translocation. On peut penser que le chromosome receveur est un 6 ou un 7. Il ne s'agit probablement pas d'un I2 ni d'un I0 ni d'un 8, c'est-à-dire de chromosomes à centromère relativement distal, car ceux-ci sont reconnaissables dans la majorité des cellules.

Il ne s'agit pas non plus d'un 9, reconnaissable dans la majorité des cellules par la constriction secondaire existant sur le bras long.

On ne sait pas reconnaître entre eux les chromosomes du groupe D. On ne peut affirmer si le chromosome donneur est un I3, un I4 ou un I5. Le marquage à la thymidine n'a pas été fait.

Cette translocation est de novo, puisque les examens chromosomiques des deux parents se sont révélés normaux.

Les translocations apparemment équilibrées n'entraînent aucun désordre phénotypique ni mental. Par exemple :

On ne sait pas reconnaître phénotypiquement les sujets porteurs d'une translocation équilibrée G-D. On ne reconnaît en fait ces sujets que lorsque dans leur descendance apparaît une malségrégation de l'un des chromosomes intéressés par la translocation.

Dans notre observation, l'existence de troubles mentaux et morphologiques nous amène à penser que cette translocation s'est accompagnée d'une perte de matériel héréditaire.

En effet, nous avons constaté :

- Arriération mentale profonde (OD $\approx$ 37)
- Syndrome malformatif de la face atteignant l'étage moyen, les yeux, les oreilles.
- Anomalies du tronc avec asymétrie mammelonnaire, angiome tubéreux sous-mamelonnaire, discrètes anomalies des organes génitaux externes.
- Anomalies des pieds.
- Syndrome neurologique d'expression pyramidale, fixant les membres supérieurs en flexion et les membres inférieurs en extension spasmodique.
- Anomalies du squelette et des articulations mises en évidence par les radiographies. Les troubles du squelette intéressent le crâne, où l'on constate une microcéphalie, la face où l'on constate un hypothélorisme et une rétraction globale de l'étage moyen, les troisième et quatrième côtes, le rachis lombaire qui compte six vertèbres avec

anomalies de L3 et L6, les hanches qui sont luxées à gauche, sub-luxées à droite.

Dans la littérature, nous avons pu retrouver l'existence de polydyspondylies concomitantes avec une translocation familiale :

En 1962 Walker, Harris et Coll. rapportent une observation apparemment balancée avec anomalies vertébrales.

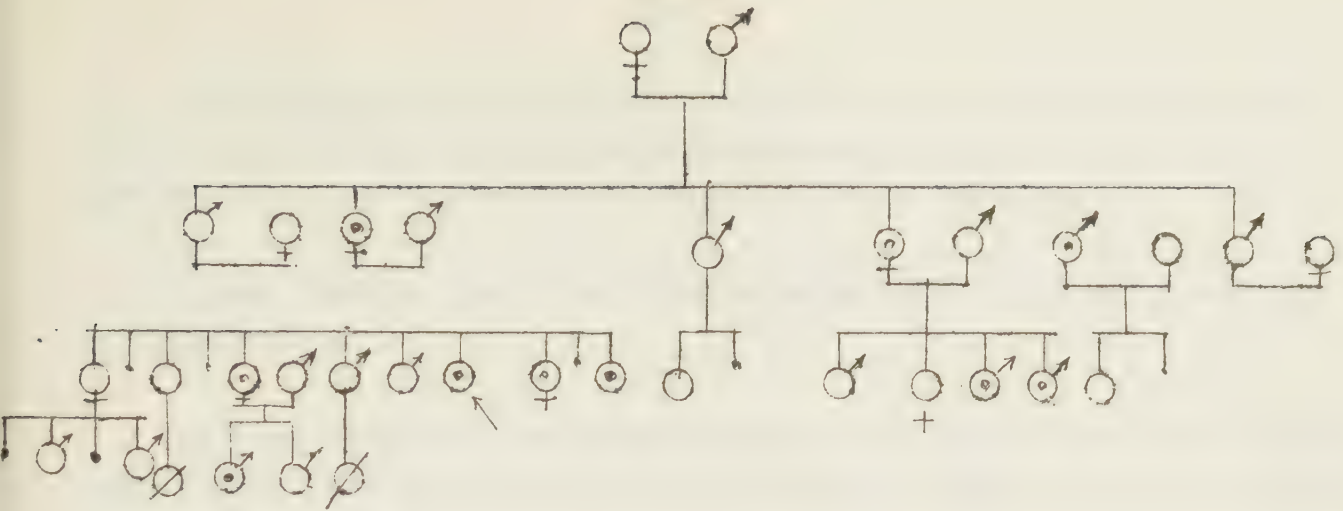
Une jeune fille de 19 ans consulte pour hypogonadisme primitif. Ses radiographies osseuses ne montrent pas d'anomalie notable.

Elle n'est pas retardée mentalement. Son caryotype (sujet III, 9) réalisé selon une méthode semblable à celle de Moorhead et Coll. sur du sang périphérique a révélé 45 chromosomes, XX dans les trente cellules examinées. Le groupe D comporte seulement quatre chromosomes acrocentriques. Il existe un grand chromosome submétacentrique supplémentaire, ressemblant à un 3. Ceci conduit à penser qu'il y a eu translocation par fusion centrique entre les deux chromosomes manquants.

Le caryotype du père (sujet II, 4) phénotypiquement normal, a révélé 46 chromosomes XY.

Le caryotype de la mère (sujet II, 3) phénotypiquement normal, a révélé dans toutes les cellules examinées une translocation semblable à celle observée chez sa fille : deux chromosomes du groupe D manquent; par contre il existe un grand chromosome submétacentrique supplémentaire. Ceci conduit à penser qu'il y a eu translocation par fusion centromérique entre les deux chromosomes acrocentriques manquants.

L'étude cytogénétique de trois générations a montré que plusieurs membres de la famille sont porteurs de la translocation.



sujet de sexe féminin, sans caryotype.

sujet porteur de la translocation

sujet non transloqué

fausse-couche

sexe non connu

décédé.

Un oncle maternel (sujet II, II) porteur de la translocation, souffre d'azoospermie. D'autres individus, porteurs ou non de la translocation présentent un spina bifida occulte, mis en évidence par la radiographie

Sujet transloqué
porteur de spina-
bifida occulte

sujet non transloqué
porteur de spina bifida
occulte

III 21

III 20

III 22

On met en évidence une fratrie dont trois individus III20, III21, III22 sont atteints de spina-bifida occulte. Leur mère (II 6) porteuse de la translocation ne présente pas de spina bifida.

Il s'agit dans ce cas d'un gène dominant, sûrement porté par le père n'ayant aucun lien avec la translocation puisqu'à la fois deux enfants transloqués et un non transloqué présentent la malformation.

On peut conclure que la malformation ségrège ici indépendamment de la translocation.

D'autres observations au contraire permettent de conclure qu'il existe un lien entre certaines translocations et certains syndromes polydyspondyliques.

En 1959, Turpin, Lejeune et Coll. décrivent un enfant de 4 ans $\frac{1}{2}$ présentant une hypotrophie staturo-pondérale harmonieuse, un retard de l'éveil intellectuel (AI = 89) et des anomalies rachidiennes objectivées par la radiographie.

Pincement de l'interligne C3-C4 et fusion des arcs postérieurs de ces vertèbres. Rachischisis de C5.

Pincement des interlignes D1-D2 et D2-D3. Cette dernière vertèbre étant réduite à son hémicorps droit avec absence de la 3e côte gauche.

Les lames et les épineuses de ces trois vertèbres sont fusionnées.

Hemilombalisation gauche de S1.

Elargissement modéré du canal rachidien dans la région cervico-dorsale.

Fermeture de la selle turcique sans doute par ossification du ligament interclinoïdien.

Le père, la mère et la soeur de cet enfant sont radiophénotypiquement normaux ;

L'examen chromosomique de l'enfant, réalisé par la méthode de culture sur fibroblastes a révélé un caryotype à 45 chromosomes, XY. Dans toutes les cellules examinées il manque un chromosome du groupe G, portant le n° 22. On constate également la présence d'un segment anormal sur un chromosome du groupe D; ces remaniements évoquent une translocation par fusion centromérique entre le chromosome 22 manquant et le chromosome D remanié.

Le caryotype des parents et de la soeur est normal.

Il s'agit donc d'une translocation apparue de novo.

En 1963, De Gronchy et Coll rapportent une observation dont les similitudes avec la précédente sont frappantes.

Une jeune fille de 21 ans est atteinte de dyschondrostéose, de troubles du comportement avec débilité mentale (QI = 65) et d'un syndrome polydyspondylique, mis en évidence par la radiographie du squelette.

Bloc cervical C2 - C3.

Anomalies costales : absence de la 1ère côte, hypertrophie des apophyses costiformes des dernières vertèbres lombaires.

Réduction des dimensions transversales des corps vertébraux des premières vertèbres dorsales.

Spina-bifida occulta de L5.

L'étude cytogénétique, réalisée à partir de sang périphérique a révélé un caryotype 45, XX. On ne compte que 4 grands chromosomes télocentriques et trois chromosomes de la taille du 3. Ces faits sont interprétés comme une translocation entre 2 chromosomes du groupe D : 45 XX - Dt (D-D).

La mère présente un syndrome polydyspondylique semblable à celui de sa fille (bloc cervical C2 - C3) anomalies costales rétrécissement des corps

vertébraux) accompagné chez elle de scoliose dorso-lombaire sévère.

Elle souffre en outre de psychose hallucinatoire et de débilité mentale.

L'examen chromosomique a révélé dans toutes les cellules examinées la même translocation que celle observée chez sa fille : deux chromosomes du groupe D manquent remplacés par un grand chromosome submétacentrique de la taille d'un 3. Les deux chromosomes du groupe D ont subi une translocation par fusion centromérique.

Le père est atteint d'arriération mentale et de dyschondrostéose semblable à celle observée chez sa fille.

Son caryotype est normal.

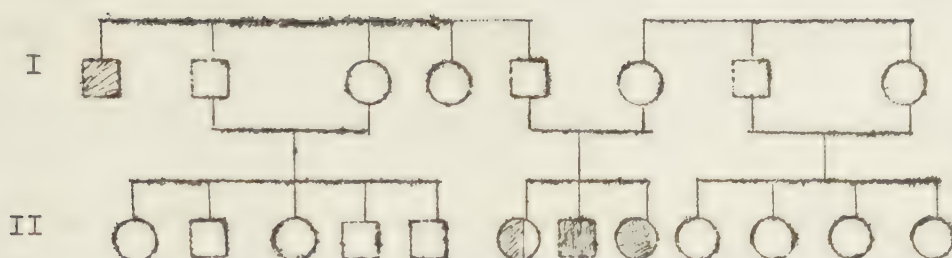
La fratrie comporte un frère âgé de 19 ans qui serait bien portant, mais qui n'a pu être examiné et un autre frère, décédé à 2 mois de méningite.

Le syndrome malformatif présenté par la proposante a pu être dissocié en deux composantes : la dyschondrostéose d'une part, transmise par le père comme un caractère dominant. Le syndrome polydyspondylique d'autre part et la translocation hérités de la mère.

L'identité du syndrome polydyspondylique des observations de Turpin et Lejeune et de De Gronchy jointe au fait que la translocation était du type 22-D dans un cas et D-D dans l'autre permet de penser que la maladie polydyspondylique provient d'une perte de substance du chromosome du groupe D, commun aux deux réarrangements lors du processus de fusion.

En 1964, De Gronchy décrit une famille où deux enfants sont nés anencéphales, et le troisième multimalformé.

Un arbre généalogique sommaire n'existait pas dans l'observation. Il a été reconstitué ici :



- Sujet de sexe masculin
- Sujet de sexe féminin
- ◐ Sujet dont le caryotype n'a pas été réalisé
- ▨ Sujet porteur de la translocation
- ◑ Sujet anencéphale
- ◒ Sujet porteur de spina bifida
- ✚ Sujet décédé.

Les sujets n° II 1 et II₂ sont nés anencéphales et sont décédés après quelques heures. L'examen chromosomique n'a pu être réalisé.

Le sujet n° II 3 de sexe féminin est porteuse d'anomalies multiples : microcéphalie, malformations faciales (hypo-rétrognathisme, nez en bec d'oiseau, oreilles bas implantées) spina bifida lombaire X, malformation fréquente chez les anencéphales et dans leur fratrie X. La décompensation brutale d'une cardiopathie congénitale a entraîné sa mort à la 48e heure. L'examen chromosomique n'a pu être réalisé.

L'examen chromosomique des parents, phénotypiquement normaux, a révélé chez la mère un caryotype féminin normal.

Le caryotype du père a révélé 46 chromosomes XY. Cependant l'un des chromosomes du groupe D a un bras long anormalement long et un autre chromosome du même groupe a un bras long anormalement court. Cette anomalie est interprétée comme le résultat d'une translocation de l'extrémité distale d'un

chromosome 13-15 sur un autre chromosome 13-15. Le fragment transloqué correspond à 30°/° de la longueur totale d'un chromosome 13-15.

Le père a trois germains, sans enfants, qui n'ont pu être examinés.

Bien que le caryotype des enfants n'ait pu être réalisé, il a semblé raisonnable de lier leurs malformations à l'aberration trouvée chez le père.

Le fait qu'il n'y ait pas d'enfant normal dans la fratrie étudiée laisse supposer que le remaniement observé chez le père concernait la même paire chromosomique, puisque dans cette éventualité le père fournit à chaque gamète un chromosome anormal porteur soit de la délétion soit de la translocation.

En effet, si la translocation concernait deux chromosomes de paires différentes, le père fournirait soit deux chromosomes normaux, soit les deux chromosomes remaniés soit le chromosome porteur de la translocation seul, soit le chromosome porteur de la délétion seul, avec une probabilité de 1/4 dans chaque cas.

Dans la 1ère hypothèse, retenue pour cette observation, l'anencéphalie pourrait être liée à la monosomie et la spina bifida à la trisomie pour le fragment transloqué.

En 1967 Neuhauser et Coll. publient l'observation d'un nourrisson plurimaltormé et retardé mental. L'enfant, de sexe féminin, est microcéphale et présente des déformations du crâne. Son faciès est particulier avec hypotélorisme, fentes palpétrales obliques en haut et en dehors, exophtalmie, nez plat et court avec ensellure nasale très marquée, menton fuyant, oreilles anormales. Il est en outre porteur d'une cardiopathie congénitale, d'une hernie inguinale bilatérale.

L'enfant est aveugle, mais l'audition semble normale.

Les anomalies du squelette sont mises en évidence par la radiographie

Il existe une dolichocéphalie, la selle turcique est petite. On note l'existence d'impressions digitiformes, d'un hypotélorisme. Les apophyses épineuses des 2e et 3e vertèbres cervicales sont soudées, les côtes sont étroites. L'os iliaque petit.

La mère est bien portante, phénotypiquement normale. Le père a été soumis accidentellement aux Rx avant la conception de l'enfant.

Il est phénotypiquement normal, les parents ne sont pas consanguins. Une sœur aînée est également normale.

L'examen de la chromatine buccale de la proposante a révélé 20°/° de corpuscules de Barr sur les 300 cellules buccales examinées.

L'analyse cytogénétique a été réalisée sur du sang périphérique selon la méthode de Moorhead modifiée.

Sur 50 cellules examinées, 45 ont révélé un caryotype à 45 chromosomes. Il manque deux chromosomes du groupe C.

A leur place se trouve un grand chromosome surnuméraire.

Dans la moitié des figures où les chromosomes sont fortement contractés, le chromosome supplémentaire est dicentrique, grossièrement partagé en trois parties égales par deux étranglements.

Dans l'autre moitié des figures, un seul centromère est visible, et, au niveau du 2e étranglement on trouve une zone prenant mal la coloration de Feulgen et l'orceine où les chromatides sont nettement séparés.

On peut admettre qu'il s'agit d'une translocation d'un chromosome C sur un chromosome X.

L'analyse clinique ne permet pas de penser que la translocation concerne les deux X.

Il a été prouvé qu'il existe des constriction secondaires possibles sur les bras longs des chromosomes 7-9-II. (Saksela, Moorhead 1962 - Sasaki, Makino 1963).

Il est possible que la translocation soit faite à partir de ces constriction secondaires, la portion transloquée proviendrait vraisemblablement de l'une de ces trois paires chromosomiques. Le caryotype des parents est normal. Celui de la soeur n'a pas été réalisé.

Quatre observations de polydyspondylie ne mentionnent pas les résultats de l'examen chromosomique.

Parmi ces observations, deux sont des cas familiaux, les deux autres des cas sporadiques.

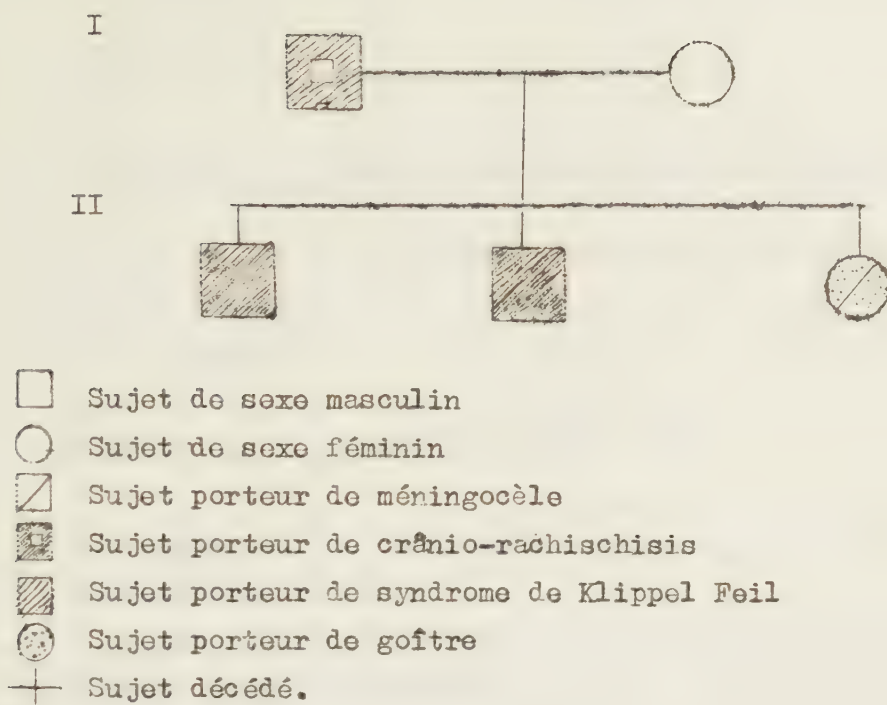
En 1965 Onkar Saxena rapporte l'observation d'un homme phénotypiquement normal, porteur de malformations vertébrales révélées par la radiographie: fusion partielle de la 5e et la 6e vertèbre dorsale héli-vertèbre de la 4e dorsale.

Ce sujet a contracté deux mariages.

Des quatre enfants nés du premier mariage, deux sont décédés à la naissance de cause inconnue, les deux autres, de sexe féminin, ont un syndrome de Klippel Feil. Un fils, né du second mariage, a une maladie de Crozon.

En 1966, Santorini et Fredella décrivent une fratrie de trois enfants porteurs respectueusement de méningocèle occipital, crânio-rachischisis, et syndrome de Klippel Feil.

Des malformations viscérales étaient associées aux anomalies rachidiennes chez les deux derniers enfants.



Le sujet n° II-6 née au terme d'une grossesse normale, après un accouchement normal, présente dans la région occipitale un méningocèle de la taille d'une prune. L'enfant opérée à l'âge de six mois est décédée des suites de l'intervention. Il n'y a pas eu d'examen radiographique du squelette qui apparaît cliniquement normal.

Le sujet n° II-7, frère de la précédente, est mort-né. Il pèse 1500 g et mesure 45 cm.

De graves malformations sont évidentes dès le premier examen :

- anencéphalie
- cou pratiquement inexistant au point que le menton fait suite directement au tronc
- myélo-méningocèle étendu de la base du crâne à la 2e vertèbre lombaire.

- cyphose très accentuée correspondant au rachis dorsal.

Les membres sont normalement conformés.

L'examen anatomo-pathologique montre une malformation cardiaque sévère

- aplasie partielle du septum interauriculaire et interventriculaire,
tronc artériel commun

- et un mégacolon.

Les radiographies du squelette montrent :

- une aplasie de la voûte crânienne
- une mâchoire anormale
- des malformations de tout le rachis avec hypoplasie du rachis cervical
- cyphose dorsale accentuée
- le corps vertébral de D10 apparaît ossifié seulement dans sa partie antérieure. Au-dessus de D10 existe un arc vertébral ossifié supplémentaire ne correspondant à aucun corps vertébral.

Le sujet II-8 est née après un accouchement normal, mais est décédée au 12^e jour du fait des graves malformations qu'elle présentait.

L'examen anatomo-clinique montrait :

- des anomalies de conformation du crâne
- un cou très court, paraissant enfoncé entre les épaules
- un myéloméningocèle dorsal de 5 cm $\frac{1}{2}$ sur 3 cm
- les pieds en varus equin bilatéral
- une augmentation importante du volume de la glande thyroïde
- un méésentère iléo-colique commun
- une aplasie du rein et de l'uretère gauche.

Les radiographies du rachis montrent des anomalies de toutes les vertèbres à partir de C7 :

hémivertèbres, fusions vertébrales partielles ou totales entraînant une cyphoscoliose dorsale à convexité droite très accentuée.

L'examen clinique et radiologique de la mère est normal. Elle n'a aucun antécédent pathologique notable. Elle n'a absorbé aucune substance médicamenteuse au cours de ses grossesses. Elle n'a subi aucune exposition aux Rx pendant ses grossesses.

L'examen clinique et radiologique du père est également normal

Les parents ne sont pas consanguins.

Dans la famille, aucune maladie héréditaire n'a été retrouvée. Seul, un oncle paternel était porteur d'un goître.

Les examens radiologiques des oncles et tantes paternels et maternels n'ont permis de déceler aucune anomalie du crâne ou du rachis.

Le mécanisme d'une transmission héréditaire a été discuté : transmission héréditaire récessive ou dominante, ou irrégulièrement dominante, mais n'a pu être résolu.

En 1958 Basu et Coll. ont rapporté l'observation d'un enfant présentant des anomalies vertébrales congénitales.

Il s'agit d'un cas unique dans la famille.

L'examen clinique montre une cage thoracique petite, des côtes horizontales, les deux dernières étalées "en éventail".

Les épines des 2e et 3e vertèbres cervicales sont saillantes. Leur pression laisse une sensation de mollesse. Les épines des 2e et 3e vertèbres dorsales sont également saillantes, mais leur pression est normale.

L'examen radiographique met en évidence des hémivertèbres de la colonne cervicale.

Les corps des trois premières vertèbres dorsales sont en ailes de papillons. Ils présentent une dehiscence, avec, en son milieu, une bande étroite d'os.

Toutes les vertèbres de la région dorsale et lombaire sont anormales. Il existe de nombreuses hémivertèbres.

Seules les trois premières côtes sont normales.

Les autres côtes sont réunies par des ponts osseux, surtout à droite, à leur extrémité dorsale.

Aucun examen radiologique n'a été pratiqué chez les parents et la fratrie, mais leur phénylotype est réputé normal.

L'examen chromosomique de l'enfant et de sa famille n'a pas été réalisé.

En 1963, GROS publia l'observation d'un enfant de 19 mois, de sexe masculin. Il est hypotrophique, retardé mental, porteur d'anomalies crânio-faciales et vertébrales multiples.

L'examen clinique montre :

- un hypertélorisme
- une trochocéphalie importante avec bradycéphalie
- des malformations nasales avec gueule de loup, des malpositions dentaires.

Les radios du squelette objectivaient de multiples anomalies des arcs postérieurs de la colonne vertébrale dans la région dorsale supérieure et moyenne.

Au niveau des hanches, le toit du cotyle est aplati.

La maturation osseuse est retardée.

L'hypertélorisme et la débilité mentale ont été retrouvés chez plusieurs membres de la famille maternelle (grand mère, un frère et une demi-soeur du malade) et semble avoir été transmis sur un mode dominant.

Les autres malformations, en particulier la polydyspondylie ne semblent avoir été retrouvés chez aucun membre de la famille.

Le caryotype de l'enfant et celui de la famille n'ont pas été réalisés.

PLANCHE I



Fig 1



Fig 2

Catherine A.....



Fig 3

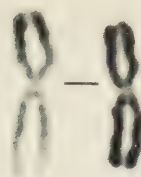
PLANCHE II



1



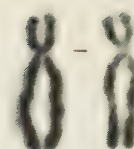
2



3



4



5



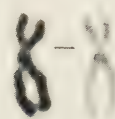
6



7



8



9



10



11



12



X



13



14



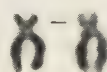
15



16



17



18



19



20



21



22



Y

C O N C L U S I O N S

On a observé chez un enfant de deux ans un syndrome associant une encéphalopathie - débilité mentale profonde et syndrome pyramidal - à des malformations multiples en particulier faciales, squelettiques - crâne, vertèbres lombaires, côtes - et articulaires.

Le phénotype de la famille est normal.

Le caryotype de l'enfant, réalisé par la microtechnique sur des cellules sanguines a révélé 45 chromosomes XX avec translocation en tandem des bras longs d'un chromosome du groupe D sur les bras longs d'un chromosome du groupe C.

La formule chromosomique s'écrit :

45, XX, - D, Cq +

L'analyse du caryotype conduit à penser que le chromosome receveur est un six ou un sept. Le chromosome donneur ne pouvant être individualisé dans l'état actuel de nos connaissances.

La perte de matériel chromosomique, bien que non mesurable, est cependant très probable étant donnée l'importance des troubles du phénotype.

Le caryotype de la famille est normal.

Il s'agit donc d'une translocation de novo.

La revue de la littérature nous a permis de rapporter d'une part des observations de polydyspondylies familiales ou non, concomitantes avec une translocation, d'autre part des observations de polydyspondylie familiale ou non, pour lesquels aucun examen chromosomique n'a été pratiqué.

Il nous paraît intéressant de comparer les observations relatées par Turpin et Coll. en 1959, par De Gronchy et Coll. en 1963 et notre observation.

Dans ces trois observations, l'examen clinique et radiologique a mis en évidence une polydyspondylie.

L'examen chromosomique a révélé une translocation apparemment équilibrée, intéressant toutes les trois un chromosome du groupe D.

Cette similitude fait discuter l'identité du fragment perdu dans les trois observations.

Il s'agit sans doute de la portion juxta centromérique d'un chromosome D.

Seule l'analyse systématique des cas de trisomie partielle ou de délétion pour des fragments de chromosomes permettra, par l'accumulation des observations, d'aborder l'étude du contenu génique des chromosomes.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur J. LEJEUNE

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BASER S.
Congenital anomalies of the vertebral.
Indian Journal of Pediatrics 1958.
- 2 - DE GRONCHY
Syndrome polydyspondylique par translocation I4-I5 et dyschondrostéose
chez un même sujet. Ségrégation familiale.
C.R. Académie des Sciences t. 256 p. I6I4-I6I6 1963.
- 3 - DE GRONCHY
Anencéphalie familiale et remaniement de deux chromosomes
C.R. Académie des Sciences 259-3 (69I-694) 1964.
- 4 - GROS Ch.
Hypertélorisme avec malformations crânio-faciales encéphaliques et ver-
tébrales multiples.
J. de Radiologie, d'électrologie et de Médecine Nucléaire Paris 1963
p. 635-638.
- 5 - NEUHEUSER G.
Autosom translokation bei einem kind mit multiplen tripbildungen
Numangenetik 1967 3-4 (300-3II).
- 6 - SANTORI et FREDELLA
Malformations héréditaires de la colonne vertébrale
Acta Genetica Medica Roma 15/I (79-33) 1966.
- 7 - SAXENA Onkar
Disorders of anomalous fusion of skeleton in a family
Indian Pediatrics 1965 2/12 446-45I.
- 8 - TURPIN, LEJEUNE
Les chromosomes humains
1965.

9 - TURPIN, LEJEUNE

Aberrations chromosomiques et maladies humaines. La polydyspondylie à 45 chromosomes

C.R. Académie des Sciences, 1959, t.248, p. 3636-3638.

10 - WALKER S. et HARRIS S.

Familial transmission of a translocation between two chromosomes of the I3-I5 group (Denver classification)

Ann. Hum. Genet. London 1962 26 151-162.

